

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Campral 333 mg, enterotablett

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver enterotablett inneholder 333 mg akamprosot.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

enterotablett

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Alkoholavhengighet. Opprettholde avholdenhet fra alkohol. Behandlingen skal kombineres med rådgivning.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Enterotablettene skal svelges hele med litt vann, må ikke tygges eller knuses.

Personer 60 kg eller mer:

To enterotabletter 3 ganger daglig (2 enterotabletter om morgenen, 2 midt på dagen, 2 om kvelden).

Personer under 60 kg:

Dose-responsstudier er ikke utført, men i kliniske studier har personer under 60 kg fått: Fire enterotabletter fordelt på 3 doser i løpet av dagen (2 enterotabletter om morgenen, 1 midt på dagen, 1 om kvelden).

Behandling med Campral bør innledes så snart som mulig etter opphørt alkoholinntak, og bør fortsette selv om pasienten får tilbakefall.

Oppfølging av behandlingsresultatet skal gjøres regelmessig, og dersom det er tvil om effekten skal behandlingen revurderes. Anbefalt behandlingstid er ett år.

4.3 Kontraindikasjoner

- overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- nedsatt nyrefunksjon (serumkreatinin >120 mikromol/l)
- amming (se pkt. 4.6)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sikkerhet og effekt for Campral har ikke blitt fastslått for pasienter under 18 år og over 65 år.

Campral anbefales derfor ikke til disse populasjonene.

Sikkerhet og effekt for Campral har ikke blitt fastslått for pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Childs-Pugh klasse C).

Den innbyrdes sammenhengen mellom alkoholavhengighet, depresjon og suicidalitet er velkjent og komplisert, og det anbefales derfor at alkoholavhengige pasienter, inklusive pasienter som behandles med akamprosot, overvåkes med hensyn til de respektive symptomene.

Misbruk og avhengighet

Ikke-kliniske studier tyder på at akamprosot har lite eller intet misbrukspotensial. Det er ikke påvist avhengighet av akamprosot i noen klinisk studier, hvilket viser at akamprosot ikke har noe signifikant avhengighetspotensial.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som “natriumfritt”.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det er ikke vist endring i frekvens av kliniske og / eller biologiske bivirkninger når akamprosot brukes samtidig med disulfiram, oxazepam, tetrabamat eller meprobamat.

I kliniske studier har akamprosot blitt gitt trygt i kombinasjon med antidepressiva, anxiolytika, hypnotika og beroligende midler, og ikke-opioide analgetika.

Samtidig inntak av alkohol og akamprosot påvirket ikke plasmanivåene verken for alkohol eller akamprosot.

Sammen med diazepam var akamprosotnivåene i plasma uforandret, mens diazepam- og desmetyldiazepamnivåene økte noe, sannsynligvis uten klinisk relevans. Konsentrasjonen av imipramin var uforandret i kombinasjon med akamprosot, mens konsentrasjonen av akamprosot ikke ble bestemt.

I en interaksjonsstudie med disulfiram ble det ikke observert forandringer i konsentrasjonene av akamprosot. En eventuell påvirkning av farmakokinetikken for disulfiram kan ikke utelukkes, da nivåene av disulfirammetabolitter ikke kunne bestemmes på grunn av analyseproblemer. Ettersom akamprosot sannsynligvis elimineres ved aktiv renal sekresjon, kan det forekomme klinisk relevante interaksjoner med sure legemidler som elimineres på denne måten. f.eks. NSAID.

In vitro-studier indikerer at akamprosot ikke hemmer metabolske prosesser som er mediert av cytokrom CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data fra bruk av Campral hos gravide kvinner. Dyrestudier viser ingen føtotoksiske eller teratogene effekter. Campral må kun brukes under graviditet etter en nøye nytte/risikovurdering. Når pasienten ikke kan avstå fra å drikke alkohol uten å bli behandlet med Campral, og det er en risiko for føtotoksiske eller teratogene effekter som skyldes alkohol.

Amming

Det er kjent at akamprosot utskilles i melk hos dyr. Det er ikke kjent om akamprosot utskilles i morsmelk. Det foreligger ikke tilstrekkelige data fra bruk av akamprosot hos spedbarn. Campral må

derfor ikke brukes av ammende (se pkt 4.3). Hvis en som ammer ikke kan avstå fra å drikke alkohol uten å bli behandlet med akamprosat, må det tas en beslutning om å avbryte ammingen eller å avbryte behandling med Campral. Det må tas hensyn til betydningen av legemidlet for kvinnen.

Fertilitet

Det er ikke sett negative effekter på fertilitet i dyrestudier. Det er ikke kjent om akamprosat påvirker fertiliteten hos mennesker.

4.7. Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Campral antas ikke å påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Ifølge opplysninger innhentet under kliniske studier og spontane rapporter siden markedsføringstillatelse, kan følgende bivirkninger oppstå under behandling med Campral.

Følgende definisjoner gjelder for frekvens terminologien som brukes heretter:

Svært vanlige $\geq 1 / 10$

Vanlige $\geq 1 / 100, <1 / 10$

Mindre vanlige $\geq 1 / 1,000, <1 / 100$

Sjeldne $\geq 1 / 10,000, <1 / 1,000$

Svært sjeldne $<1 / 10,000$

Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Gastrointestinale sykdommer:

Svært vanlige: Diaré

Vanlige: Abdominale smerter, kvalme, brekninger, flatulens

Hud- og underhudssykdommer:

Vanlige: Kløe, makulopapuløst utslett

Ikke kjent: Vesikulobulløse erupsjoner

Forstyrrelser i immunsystemet:

Svært sjeldne: Overfølsomhetsreaksjoner, inklusive urtikaria, angioødem eller anafylaktiske reaksjoner

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer:

Vanlige: Frigiditet eller impotens

Psykiatriske lidelser:

Vanlige: Nedsatt libido

Mindre vanlige: Økt libido

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Reaksjonene på akutt overdosering er vanligvis milde. Ved de rapporterte tilfellene var diaré det eneste symptomet som kan forbindes med overdosering. Hyperkalsemi har ikke vært rapportert. Overdose skal behandles symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Middel ved alkohol avhengighet.

ATC-kode: N07B B03

Virkiningsmekanisem

Den kjemiske strukturen av akamprosats (kalsiumacetylhomotaurinat) ligner den hos aminosyre-nevrotansmittorer, slike som taurin og glutamat. Acetylgruppen gjør det mulig for molekylet å passere blod-hjerne-barrieren.

Akamprosats anses som en modulator for NMDA-reseptoren. Ved kronisk alkoholeksponering er dens primære mekanisme å virke antagonistisk på hypereksitasjonen av NMDA-reseptorkomplekset (glutamat) via ett spesifikt bindingssete.

Akamprosats gjenoppretter balansen mellom den hemmende transmittoren GABA og den eksiterende transmittoren glutamat.

Dyrestudier har vist at akamprosats har en spesifikk effekt ved alkohol avhengighet, da akamprosats reduserer det frivillige alkoholinntaket hos alkoholavhengige rotter.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Akamprosats har en jevn og langsom absorpsjon fra mage-tarmkanalen. Den absolutte biotilgjengeligheten er lav ($11,1 \pm 6\%$). Mat reduserer biotilgjengeligheten med ca. 20 %. Etter gjentatt oral dosering med 2 x 333 mg Campral 3 ganger daglig oppnås "steady state" etter 5-7 dager, og maksimal plasmakonsentrasjon er 370-650 ng/ml. Plasmaproteinbindingen av akamprosats er ubetydelig, og distribusjonsvolumet er 24 ± 1 liter.

Eliminasjon

Etter intravenøs administrering gjenfinnes 100 % av den tilførte dosen uforandret i urinen.

Utskillelsen av akamprosats påvirkes av nyrefunksjonen, og det er funnet en lineær sammenheng mellom kreatininclearance og clearance for akamprosats.

Clearance for akamprosats er ca. 240 ml/min (175-336) og utgjøres hovedsakelig av renal clearance. Halveringstiden etter inntak av Campral 2 x 333 mg er ca. 15-30 timer, noe som snarere gjenspeiler absorpsjonen enn eliminasjonen.

Farmakokinetiske/farmakodynamiskeforhold

Kinetikken for akamprosats endres ikke ved nedsatt leverfunksjon i klasse A eller B (Childs-Pugh), noe som skulle tilsvare situasjonen i den populasjonen som betraktes som målgruppe for akamprosats. Dette stemmer overens med det faktum at substansen ikke omsettes i leveren.

Kinetikken til akamprosats ved alvorlig nedsatt leverfunksjon er ikke kjent.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I de prekliniske studiene er tegn på toksisitet relatert til et høyt inntak og dermed høy absorpsjon av kalsium. Forstyrrelser i fosfor/kalsium metabolismen har blitt observert som diaré, forkalkning av bløtvev, samt nyre- og hjerteskaner. Akamprosats har ikke vist mutagene, teratogene eller andre

reproduksjonstoksiske effekter. Den svake økningen i forekomst av brystkreft og feokromocytom hos rotter antas å være artsspesifikke effekter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjernen:

Krysspovidon	10 mg
Cellulose, mikrokrySTALLinsk	100 mg
Magnesiumsilikat	30 mg
Natriumstivelseglykolat	10 mg
Silika, kolloidal vannfri	3 mg
Magnesiumstearat	7 mg

Drasjering:

Eudragit L 30 D	28 mg
Talkum	6 mg
Propylenglykol	4 mg

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminium/PVC/PVDC blisterpakning.

Pakningsstørrelser: 84, 168 eller 6x84 enterotabletter.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Merck Santé s.a.s.

37, rue Saint-Romain

F-69379 Lyon Cedex 08

Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

95-1575

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 24. juni 1997

Dato for siste fornyelse: 21. mai 2002

10. OPPDATERINGSDATO

08.12.2020